

中医临床研究质量 控制与评估

主编◎翁维良 易丹辉



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE





中医临床研究 质量控制与评估

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

中医临床研究质量控制与评估/翁维良,易丹辉主编.—北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-19820-2

I. ①中… II. ①翁…②易… III. ①中医学-临床医学-研究-质量控制-评估 IV. ①R24

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 291006 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

中医临床研究质量控制与评估

主 编:翁维良 易丹辉

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京汇林印务有限公司

经 销:新华书店

开 本:710×1000 1/16 印张:26 插页:2

字 数:495 千字

版 次:2015 年 3 月第 1 版 2015 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-19820-2/R · 19821

定 价:56.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介



翁维良，博士生导师，博士后合作导师。获政府特殊津贴。现任中国中医科学院首席研究员，科学技术委员会委员、优势病种临床研究专家委员会常务副主任委员，伦理委员会委员。兼任国家药典委员会特别顾问，国家食品药品监督管理总局新药

审评专家，中华中医药学会临床药理学会副主任委员，世界中医药联合会中药上市后再评价分会会长、伦理审查委员会常委，北京中西医结合学会活血化瘀专业委员会名誉主任委员，北京疑难病学会名誉会长，中国老年保健医学研究会心脏分会常委，《中成药》杂志副主编，《北京中医药大学学报》编委，《中国药物警戒》杂志编委，中华医学会科技奖评委。

从事中医、中西医结合内科心血管病临床、科研、教学 50 余年。主持国家“九五”到“十二五”攻关/支撑计划、行业专项及基金等 20 多项专项课题。从事心血管病、血瘀证与活血化瘀等研究 40 余年，重视中医临床研究方法学，主张优化研究设计、过程管理、质量控制与评价。曾承担科技部支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”项目“中医临床研究的方案优化及质量控制研究”等研究方法学课题。获国家科技进步一等奖 1 项（2003）、二等奖 3 项（2005，2006，2011），教育部科技进步一等奖（2011）等各级奖项 20 多项。获中国中医科学院突出贡献奖，金质奖章。主编出版《中医临床研究实施方案设计与优化》、《中医临床研究实施过程质控与管理》、《中药临床药理学》、《活血化瘀治疗疑难病》、《中药不良反应与合理用药》、《临床中药学》、《老年病》等学术著作多部。

E-mail: ww6488@126.com

主编简介



易丹辉，湖南汨罗人，教授、博士生导师。讲授统计预测、预测动态、试验设计、Categorical Data Analysis、金融风险分析技术、Structural Equations Model、时间序列分析、数据挖掘技术及应用等课程。研究方向涉及风险管理与保险、预测与决策。主要从事统计方法在经济、金融、保险、医疗、管理等领域应用的研究。主持多项国家级科研项目，包括国家自然科学基金项目：中国保险业风险监管方法研究，国家社会科学基金项目：中国金融业风险分析评价方法研究；北京市哲学社会科学“十五”规划项目：北京市居民医疗消费行为及意愿研究；中国远洋物流公司项目：中国远洋物流公司客户满意度测评系统；泰康人寿保险股份有限公司项目：泰康人寿保险股份有限公司客户满意指数测评；中国中医研究院项目：SARS 中医证候特征、演变规律统计分析；国家“十一五”科技支撑计划：中医临床疗效评价技术探索等。出版《非参数统计——方法与应用》、《统计预测——方法与应用》、《北京市居民医疗消费行为及意愿研究》、《结构方程模型——方法与应用》等多部专著。

E-mail: xueyi905@aliyun.com



前言

高质量的中医临床研究是中医药发展和创新的重要途径，建立中医临床研究质量控制与质量保证体系，目的是保障中医临床研究质量，确保研究结论科学和可靠。质量控制方法要考虑中医临床研究的特点，充分依靠专家的经验，采用新的定性与定量分析相结合的综合评价方法，对中医临床研究课题质量进行评估。为研究项目的主管部门对项目、课题评估提供质量依据，是提高中医临床研究水平的重要方法。

中医临床研究课题的评估是一个涉及卫生经济学、临床流行病学、循证医学、统计学、中医学、中药临床药理学等诸多学科的复杂方法。建立四级质量控制与质量保证体系，在质量监查的基础上，依据监查结果对中医临床研究的目标实现情况及实施过程进行质量定性与定量的评估。这种评估往往要根据不同的目的、对象确定不同的方法，如专家咨询、指标体系、层次分析法、因子分析法、结构方程模型等的综合应用。由于各种方法各有优缺点，多种方式的交融能够最大程度地减少可能出现的评估偏倚，使得评估结果尽可能地客观、真实、具有说服力。

本书是在“十一五”国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”项目“中医临床研究的方案优化及质量控制研究”（课题任务书编号：2006BAI04A21-1）课题就符合中医特点的临床研究设计、中间过程的质量管理、研究全过程的质量评估等关键技术深入研究的基础上，以及在“十二五”中医药行业科研专项“中医防治慢病临床科研体系及其成果转化应用模式研究”（项目号 201107006）“中医防治慢病临床科研实施质量保证体系的研究与建立”课题研究基础上，结合中医药理论特点和临床实践，介绍了符合中医药特点的临床研究方案设计优化的原则和方法，临床研究过程管理和质量评估；总结了质量评估的方法，并将这些方法应用于“十一五”国家科技支撑计划重大疑难疾病中医防治研究项目中期和结题质量评估；对影响临床研究质量的数据管理相关问题也进行了阐述和分析。

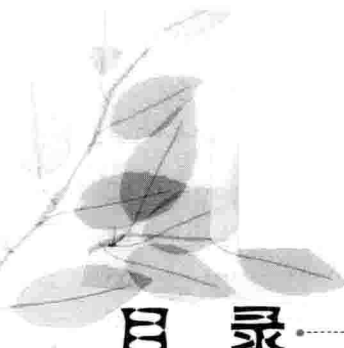
本书在编写中本着科学性和实用性相结合的原则，力求简明、实用，具有

针对性。既遵循临床医学研究方案设计与质量控制的一般原则，又考虑中医临床研究特点；既采用综合性评估的一般方法，又结合了医学研究质量控制的特点。从方案设计、过程管理与质量评估技术、数据管理等方面提出一些原则和方法，以供读者参考。同时，随着研究的不断深入，我们还将进一步总结、充实和完善。

编写本书，希望能对医药行政管理人员、从事中医药临床研究人员、临床医师、研究生和相关人员有所裨益，能够对提高临床研究水平、促进研究质量评估技术的发展有所帮助。但是，中医药临床研究质量控制与评估技术尚处于探索阶段，加之我们的学识所限，虽几易其稿，但难免仍有错谬之处，恳望广大读者不吝赐教。

编著者

2013 年 9 月于北京



目 录

第一章 概述	1
第二章 中医临床研究方案优化的实施	6
第一节 方案优化的设计	6
一、方案优化的定义	6
二、研究方案优化过程	7
第二节 中医临床方案优化的指标体系构建	23
一、优化指标建立的方法	24
二、初拟方案优化指标体系	25
三、专家赋权	27
四、对构建方案优化指标体系的探讨	31
第三节 针刺和克罗米芬对多囊卵巢综合征妇女活产率的影响：国际合作随机对照试验（PCOSAct）的方案设计与优化	32
一、研究背景	32
二、研究方案	34
三、受试者保护	43
四、试验注册和实施	44
五、出版政策	44
六、资金来源	44
第三章 中医临床研究过程管理与质量评估的设计与实施	48
第一节 临床研究过程管理	48
一、临床研究实施	48
二、构建质量控制体系	51
第二节 质量评估设计	54
一、评估的分类	55
二、质量评估指标体系的构建	56

第三节 质量评估的实施	62
一、概述	62
二、质量评估的准备	63
三、质量评估的实施	65
第四章 质量评估方法	74
第一节 概化理论方法：信度评估	74
一、概化理论方法介绍	74
二、概化理论方法在质量评估中的应用	81
第二节 德尔菲法	86
一、德尔菲法的定义与特点	86
二、德尔菲法的操作流程	87
三、德尔菲法的优点与不足	88
四、德尔菲法的研究进展	88
五、德尔菲法在临床方案质量评估中的应用	90
第三节 层次分析法	90
一、基本原理与步骤	91
二、改进的层次分析法	102
三、三种层次分析法的比较	105
第四节 结构方程模型法	110
一、结构方程模型的基本原理	110
二、案例研究背景	112
三、量表效度研究	113
四、优化方案综合评价研究	117
第五节 基于马尔可夫过程的质控动态评价	122
一、多状态马尔可夫模型	123
二、隐马尔可夫模型	132
第六节 质量控制中常用的其他方法	138
一、其他信度和效度评价方法	138
二、图形展示方法	146
第五章 因子分析法	161
第一节 原理和方法	161
一、因子模型	161
二、因子模型中的几个统计特征指标	162
三、因子载荷矩阵的估计方法	163

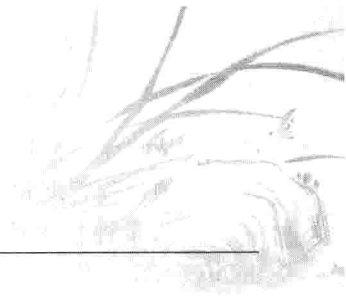
四、公共因子的实际意义·····	165
五、计算因子得分·····	166
第二节 因子分析法在中医临床研究质量评估中的应用·····	167
一、中期评估·····	167
二、过程分析·····	174
三、结题分析·····	178
第三节 因子分析的应用策略·····	183
一、应用优势·····	183
二、应用条件·····	184
三、样本量·····	184
四、应用的局限性·····	185
第六章 临床研究过程质量评估·····	187
第一节 中医临床研究中中期评估量化指标构建·····	187
一、中期评估量化指标的确定方法·····	187
二、中期评估量化指标的确立及理论模型的构建·····	189
三、中期评估量化指标构建的思考·····	193
第二节 中医临床研究中中期评估量化指标的数据采集与效度、 信度分析·····	196
一、数据的采集·····	197
二、信度检验方法·····	201
三、效度检验方法·····	201
四、结果·····	202
第三节 中期评估量化指标的应用·····	205
一、各课题中期评估得分计算方法·····	205
二、各课题中期评估得分·····	206
三、各课题中期评估得分的思考·····	214
四、小结·····	217
第四节 中医临床研究过程质控评估量化指标构建·····	217
一、中医临床过程质量控制评估指标的建立·····	218
二、中医临床研究过程质量控制评估指标的主观权重确定·····	221
三、中医临床研究过程质量控制评估指标的初步筛选及确定·····	225
第五节 中医临床研究过程质量控制评估数据的采集与信度、 效度分析·····	227
一、数据采集·····	227

二、中医临床研究过程质控评估指标的信度与效度评价	229
三、结果	230
四、过程质控评估指标的信度及效度分析的思考	260
第六节 中医临床研究过程质量控制评估指标的应用	261
一、各课题过程质控评估得分计算方法	261
二、各课题过程质量控制评估得分	262
三、关于过程质控评估指标应用的思考	268
四、小结	271
第七章 临床研究结题质量评估	275
第一节 中医临床研究结题质量评估指标的初步建立	275
第二节 中医临床研究结题质量评估指标主观权重的确定	277
一、核心小组讨论	277
二、专家打分	277
三、主观权重计算	277
第三节 中医临床研究结题质量评估的数据采集	278
一、培训监查员	278
二、委派监查员（数据采集者）	279
三、数据现场采集	279
四、数据整理	279
五、数据统计分析结果	279
第四节 中医临床研究结题质量评估指标的信度与效度评估	285
一、结题质量评估指标的信度评估与效度评估	285
二、中医临床研究结题质量评估指标信度分析结果	286
三、中医临床研究结题质量评估指标效度分析结果	286
第五节 中医临床研究结题质量评估指标的应用	287
一、结题质量评估指标客观权重的计算	287
二、课题排名比较	290
第六节 中医临床研究结题质量评估结果表达	298
一、雷达图	298
二、雷达图在中医临床研究结题质量评估中的应用	298
三、闪电图	340
第七节 小结	342
一、不同方法课题排名一致性原因分析	342
二、指标的信度效度分析	343

三、基于质量控制的中医临床研究结题评估	343
四、中医临床研究中期评估与结题质量评估	345
五、雷达图在中医临床研究领域的应用	346
六、结题质量评估指标闪电图探讨	346
第八章 中医临床研究数据管理	348
第一节 临床研究数据管理发展概述	348
一、国内临床研究数据管理相关法规、规范与指南	348
二、国际临床研究数据管理发展简介	349
第二节 临床研究数据的质量和完整性	355
一、数据质量	355
二、数据完整性	358
三、数据质量和完整性的关系	358
第三节 临床研究数据管理一般流程与数据管理文档	359
一、数据管理的一般流程	359
二、数据管理文档	359
三、数据管理计划的制订	361
第四节 临床数据的标准化	363
一、临床数据管理标准化的优点	363
二、临床数据标准化相关标准	364
第五节 数据与安全监察委员会	372
一、成立 DMC 的条件	373
二、DMC 的主要工作	373
三、数据和安全监察计划	373
第六节 临床研究数据管理稽查	374
一、稽查计划	375
二、稽查的实施过程	375
三、稽查报告	377
四、稽查结果的反馈	378
五、数据管理稽查的备查资料	378
第七节 临床研究数据管理计算机系统验证	380
一、验证的目的	380
二、验证的方法	380
三、验证计划	381
四、验证人员与验证提交的文档	381

目 录

五、临床试验数据管理系统的验证·····	382
第八节 中医临床研究数据管理现状调查与展望·····	383
一、调查问卷的形成·····	384
二、调查对象·····	385
三、调查问卷结果·····	385
四、建议与展望·····	390
附录·····	397



■ 第一章 ■

概 述



随着疾病谱的改变、医疗模式的转化、健康观念的更新，中医的诊疗思路受到全世界越来越多的关注和重视。对中医临床疗效进行客观、科学评价的要求也越来越强烈。开展高质量的临床研究，应用最新的方法学理念，系统科学地开展中医药临床研究，仍然是评价中医药临床疗效的主要手段。临床研究方案优化、过程管理和研究质量的评估已经在“十一五”国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”、“常见病中医防治”、“中医外治特色疗法和外治技术示范”，以及“中医药行业科研专项中医慢病临床研究”项目中广泛开展，对于促进研究质量的提高起到积极作用。

中医临床研究方案的设计与优化是保障临床研究质量和研究水平的重要环节和前提，制订科学、合理、可行的临床研究方案，不仅关系到研究课题能否顺利实施，关系到最终的研究结果是否真实可信，而且关系到研究课题投入的价值和必要性。本书第二章从中医临床研究方案和中医临床治疗方案两个方面阐述中医临床方案的优化方法与过程。一个优化的中医临床研究方案首先应具备中医临床研究方案必备的关键要素，如研究目的、治疗方案、疗效评价等，关键要素的最佳组合才能成为一个好的方案。因此，我们可把每个关键要素看做一个评价该方案优劣的指标，即一个优化的中医临床研究方案必备指标，我们称为“优化指标”。第二章第二节重点阐述了如何建立中医临床研究方案优化指标体系，分析了每个优化指标的重要性及其相互关系。以便于我们在进行中医临床研究方案优化时，重点考虑在该方案中各优化指标是否达到了最佳组合。最后在第三节通过实例的形式说明方案优化的具体内容。

整个临床研究过程中，如何在设计良好的研究方案的基础上进行试验管理以保证临床研究的质量，仍是当前需要关注的问题。临床研究要获得预期结果，需要良好的组织实施，质量控制体系在组织实施过程中发挥作用，可以保证研究结果的真实性和可靠性，并被其他研究者重复验证，最终得到学术界公认。本书

第三章从临床研究过程管理、质量评估的设计和实施三个方面阐述如何进行临床研究的过程管理和质量控制，并对临床研究的质量进行量化评估。

在质量评估中所应用的统计方法众多，其中概化理论（generalizability theory, GT）作为现代测量理论之一，是一种把测量误差作为模型参数来处理的测量理论。在经典测评理论基础上，通过引进实验设计和方差分析等技术，它不仅保留了经典测验理论中控制误差的标准化技术（匹配或随机化技术），而且进一步发展，形成了把误差控制与决策需要或测量结果的概括程度相结合的理论和方法。将被试变异与总体变异的比例界定为测验的信度，主要有两大部分——概化研究（G 研究）和决策研究（D 研究）。G 研究是在观测全域上，研究者对所有侧面和测量目标以及它们间的交互作用作变异分量估计的过程；D 研究是研究者在概括全域上，对各测量面或各测量对象或他们之间交互作用的研究，应用概化系数或可靠性系数来衡量完成测评条目的可信度。

质量评估研究中，研究者依据一定的评价准则对临床项目方案的设计质量与执行情况进行全方位的评价。在现代研究中，越来越多的研究者将各种研究准则归纳为评价量表，形成项目质量评估的标准化测量工具。评价量表由评价指标与指标权重两部分构成，根据指标权重的确定方式不同，分为主观权重评价量表与客观权重评价量表：在客观权重评价量表研究中，研究者利用统计学模型（如第四章第四节讨论的结构方程模型等）分析实际采集数据中的变量关系，计算不同评价指标的客观权重；在主观权重评价量表研究中，研究者采用诸如专家会议法、德尔菲法（Delphi method）等对不同评价指标赋予主观权重。本书第四章第二节围绕德尔菲法的定义、流程展开，讨论其在中医临床方案质量评估中的可行性与适用性。同时，对德尔菲法的研究进展也做了介绍。

作为综合评价方法之一，层次分析法（analytic hierarchy process, AHP）是从定性分析到定量分析综合集成的一种典型的系统工程方法，是对一些较为复杂、较为模糊的问题作出决策的简易方法，特别适用于难以完全定量分析的问题。它是美国运筹学家 T. L. Satty 教授于 20 世纪 70 年代初期提出的一种简便、灵活而又实用的多准则决策方法。它将人们对复杂系统的思维过程数学化，将人的主观判断为主的定性分析定量化，将各种判断要素之间的差异数值化，帮助人们保持思维过程的一致性，适用于复杂的模糊综合评价系统，是一种被广泛应用的确权重的方法。Satty 运用系统工程的原理，将研究问题（总体目标）分解，建立递阶层次结构；构造两两比较判断矩阵；由判断矩阵计算各元素的相对权重；并计算各层元素的组合权重；以最下层作为衡量目标达到程度的评价指标；计算出一个综合评分指数，对评价对象的总评价目标进

行评价,依其大小来确定评价对象的优劣。该方法在第四章第三节介绍,它适用于多目标、多层次、多指标的决策分析,可应用于中医临床研究质控评价指标重要性评分。

采用中医临床研究过程质量评估指标对研究课题进行评估,评估量表的可信程度和有效程度决定了质量评估结果的科学性。因此,测量数据能否支持质量评估结论,需要根据研究目的、指标设置、调查方法以及数据特征确定效度和信度评价方法。本书第四章第四节在质量评估研究中引入结构方程模型(structural equation models)的统计方法,用于评价量表的有效性和客观性。其中概述了该法的基本原理和模型结构,讨论其在评估量表效度研究以及综合评价研究中的应用。通过中医临床评价方案优化项目的研究实例展示其实际效果,重点归纳结构方程模型法的操作流程,为广大实证工作者的进一步研究提供参考。在第六节着重讨论了量表的信度评价问题,概述了信度(reliability)评价的一般方法。在本节还介绍了统计分析中图形展示方法,如雷达图,它可在二维平面上显示任意多个变量,是一种用定量指标反映定性问题的图形工具。本书中应用雷达图展示临床研究的质量评估结果,可以用于比较课题数较少、质量评估指标数也较少的不同课题的质量,一旦比较的课题数目和指标数目多了,雷达图的效果就会变差。此时,引入一种新的多元显示工具——闪电图,作为雷达图的替代工具。它是几条折线组合成的复合图,且折线均为纵向延长,看起来很像天上的闪电,因此称为闪电图。相对于其他图形显示工具来说,闪电图的优势在于可以对多个总体的多个指标值或属性值的特征进行直观性的比较,尤其适用于总体数目不大但指标数目或属性数目较多的数据结构。

自20世纪90年代起,在卫生经济学领域逐渐兴起一种新型统计分析方法应用于疾病的预测、筛选和临床干预措施的决策分析等,该法为多状态马尔可夫模型(multistate Markov model)。它是一个随机过程模型,属于非参数离散型时间序列分析方法,可模拟研究对象随时间发生的状态,被用于研究和预测事物的动态变化或发展过程,并适用于真实的状态可以被观测的情况。其原理是将研究对象按照某种标准划分为几个不同的状态(Markov状态),并根据各状态在一定时间内(Markov循环)相互转换的概率,结合每个状态上的各种属性的赋值,通过多次循环运算,来确定研究对象状态的变化趋势,从而达到预测研究对象发展的目的。在应用马尔可夫模型进行预测时,由于测量误差的存在,事物所处的真实状态并不能被准确测量,此时则需要使用隐马尔可夫模型(更为适用)。在第四章第五节中将详细讨论说明多状态马尔可夫模型和隐马尔可夫模型的内容及其在质量控制课题,尤其是中医临床研究课题质控评估中的应用。

在质量评估研究中,针对临床研究质量控制的关键环节设计质量评估指标,这些环节包括药物管理、随机和盲法的实施、病人和研究者的依从性、实验室检测、数据收集和分析等,通过评价每个环节的操作质量,实现质量评估的目的。临床研究各环节研究工作的重要性不同,表现在其出现的差错对全局的危害作用不同。这也意味着,在质量评估指标体系中,与这些环节对应的评估指标的重要性,即权重不同。第五章在质量评估研究中引入因子分析法(factor analysis),概述其基本原理和模型结构,讨论其在质量评估指标降维、权重确定以及综合评价研究中的应用。通过中医临床研究中期和结题质量评估实例说明因子分析法的应用条件和操作方法。

以“十一五”国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究——中医临床研究的方案优化及质量控制研究”课题为依托,按照《中医临床研究质量控制与质量保证规范》中对于中医临床研究的质量要求,课题组分别对“十一五”国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”各课题进行了临床研究过程质量评估和结题质量评估。第六章和第七章分别从评估指标的选取和采集、评估量表的信度和效度评价、评估结果的展示等方面对过程质量评估和结题质量评估方法进行了详尽阐述,并分析了不同评估方法对课题质量评估结果的影响。

作为保证临床研究质量的关键,临床研究数据是论证研究药物或疗法安全有效的最重要实证。良好规范的数据管理是获取完整、准确、真实、可靠的临床研究数据的前提和保障。为了确保临床试验结果的可靠性,国际上一些发达国家纷纷出台了较为完善的临床研究数据管理法规体系和指导原则,用以规范数据管理流程。通常将临床研究数据评价分为数据质量和完整性两个方面,美国食品药品监督管理局(FDA)对数据的质量和完整性的标准作了明确的定义(CSUCT, 1999)。2012年我国国家食品药品监督管理局(SFDA)(现称国家食品药品监督管理局,CFDA)起草的《临床试验数据管理工作技术指南》也对数据的质量评估作了明确的规定,指南中同样引用了该标准。虽然数据的质量和数据的完整性有着密切的联系,但是在概念上它们之间是相互独立的。计算机、网络技术的不断进步为规范临床研究数据管理工作,提高研究质量提供了技术支持,同时也促进了临床研究数据标准化。同时随着临床研究中计算机化系统的应用不断增多,计算机系统验证的重要性日益凸显,验证过程是建立一个文件化的证据,提供一个高水准的保证体系,是生产出的产品始终达到预定的标准和质量要求的重要保证。为了保证临床研究质量控制正确实施,稽查是常规监查外的另一种对临床研究实施进行独立客观评价的措施,如前所述,临床研究过程中各环节都可以成为稽查对象,其中对数据管理的稽查是其中一项重要工作内容。随着数据和